Ueber ein neues Antipyretikum und Antineuralgikum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julius Katzmann
Medizinalpraktikant aus Gotha.

München 1910.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Ueber ein neues Antipyretikum und Antineuralgikum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

ACAD
MED RAT
BIBL.

vorgelegt von

Julius Katzmann
Medizinalpraktikant aus Gotha.

München 1910.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. Ritter von Bauer.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545816_0023

Obwohl die Frage, ob wir das Fieber für eine dem Organismus nützliche Abwehrmassregel halten oder als ein den Körper schwächendes Krankheitssymptom ansprechen sollen, zurzeit von Physiologen und Klinikern lebhaft umstritten wird, geht doch die Anschauung der meisten Praktiker dahin, dem Kranken die Beschwerlichkeiten und lästigen Begleiterscheinungen, die das Fieber namentlich bei chronischen Infektionskrankheiten bedingt, durch eine systematische Antipyrese zu ersparen und womöglich gänzlich zu beseitigen. Wenn wir auch wie bei der Phthise nicht imstande sind, dadurch den erkrankten Organismus zu heilen, so vermögen wir doch wenigstens durch Herabsetzung des Fiebers den Allgemeinzustand insoweit zu beeinflussen, dass wir die subjektiven Beschwerden der Patienten lindern, ihr Wohlbefinden heben, ihren Körper kräftigen können, um so indirekt der Krankheit zu Leibe zu gehen. Diesem Zwecke diente früher die Behandlung durch kühle Bäder, Einpackungen und sonstige hydrotherapeutische Massnahmen, deren Erfolg aber jedenfalls nur in wenigen Fällen völlig den Erwartungen entsprach, vielmehr sehr oft durch das subjektive Unbehagen der Kranken illusorisch gemacht wurde. Erst als die 1874 durch Kolbe dargestellte Salicylsäure als ein wirksames temperaturherabsetzendes Mittel in die Therapie eingeführt wurde, begann man der medikamentösen Behandlung des Fiebers seine Aufmerksamkeit zuzuwenden, und es wurden in der Folgezeit eine grosse Anzahl Präparate dargestellt, die die angegebene

Wirkung mehr oder weniger besassen. Unter den für die Praxis wertvollsten seien nur genannt das 1883 von Knorr dargestellte, von Filehne in die Praxis eingeführte Antipyrin mit seinen zahlreichen Derivaten. Einen gewaltigen Aufschwung aber nahm die Anwendung dieser temperaturherabsetzenden Mittel, seit man erkannte, dass sie neben ihrer antipyretischen auch noch eine ausgesprochen antineuralgische Wirkung besitzen, wie dies besonders bei der Salicylsäure zutage trat, die ja bis heute noch als das souveränste Antineuralgikum anzusprechen ist. Leider zeigten sich bei der Anwendung all dieser Präparate, namentlich in grösseren Dosen, nicht selten sehr unangenehme Intoxikationserscheinungen, wie Ohrensausen, Schwerhörigkeit, manchmal auch Sehstörungen, Benommenheit und Übelkeit, sowie starke Schweissausbrüche und gelegentlich auch Hautausschläge. Es war daher natürlich, dass man einen Körper zu gewinnen suchte, der, weil in kleineren Gaben schon wirksam, diese giftigen Nebenwirkungen vermissen liess, andererseits aber eine prompte und sichere Wirkung erzielte. Man glaubte diesen Körper in dem 1896 von den Höchster Farbwerken dargestellten, von Filehne der klinischen Prüfung übergebenen Pyramidon, einem Dimethylamidoantipyrin, gefunden zu haben; und in der Tat erwies sich das Pyramidon als ein ganz ausgezeichnetes Antipyretikum und Antineuralgikum, das trotz seines ziemlich hohen Preises in verhältnismässig kurzer Zeit sich in der ärztlichen Praxis einer grossen Beliebtheit erfreut, zumal es vor anderen Salicyl- und Antipyrinpräparaten den Vorzug hat, dass es viel allmählicher und nachhaltender wirkt und bei weitem weniger unangenehme Nebenwirkungen aufzuweisen hat. Dass es freilich noch nicht das ideale Fiebermittel und Antineuralgikum ist, und dass seine Wirkung nicht selten gar versagt oder üble Folgen zeigt, beweisen zahlreiche Veröffentlichungen in der Literatur.

So teilt Lubinski[1]) mit, dass er bei 36 Fällen nur 12mal günstige Erfolge hatte, 15mal nur eine geringe Fieberwirkung eintrat, während bei 9 Patienten überhaupt kein Erfolg zu verzeichnen war. Schultz[2]) berichtet in der Zeitschrift für Krankenpflege, dass bei Anwendung von Pyramidon eine hartnäckige, dem Patienten sehr lästige Urticaria aufgetreten sei. Auch Kirstein[3]) beobachtete nach Pyramidondarreichung einmal Kollapserscheinungen, die Applikation von Kampfer nötig machten, sowie sehr starke Schweissausbrüche und einmal Erbrechen unmittelbar nach Einnahme des Medikaments. In gleicher Weise konnte Ernst,[4]) der die Wirkung des Pyramidons sehr eingehend studierte, bei seinen Versuchen unangenehme Nebenwirkungen konstatieren; er berichtet, „bei allen Patienten traten wiederholt nach dem Pyramidon (ca. 1/4—1/2 Stunde nach der Einnahme) Hitzegefühl, Schweiss und Mattigkeit auf. Bei drei Kranken bewirkte das Pyramidon Übelkeit und Brechreiz, sowie tatsächlich Erbrechen; in drei Fällen musste wegen dieser Nebenerscheinungen das Präparat ausgesetzt werden. . . . In keinem Falle gelang es, durch fortgesetzte Pyramidongaben dauernd normale Temperaturverhältnisse herzustellen, . . . kleine Gaben hatten nie Erfolg, in zwei Fällen blieb jede antipyretische Wirkung aus trotz grösserer Gaben (1,2 g pro die)“. . . . Er konnte infolgedessen, ganz abgesehen von den schädlichen Nebenerscheinungen, einen Vorzug des Pyramidons vor den bisher

---

[1]) Über die Wirksamkeit des Pyramidons bei dem Fieber der Phthisiker. Therapeut. Monatshefte, Oktober 1907.

[2]) Schultz, Über die Behandlung fieberhafter Lungentuberkulose mit Pyramidon. Zeitschr. für Krankenpflege 1904, Nr. 11.

[3]) Kirstein, Pyramidon. Inaug.-Dissert. Berlin, März 1900.

[4]) Ernst, Das Pyramidon und sein saures kampfersaures Salz mit einigen Beobachtungen ihrer Wirkung bei Phthisikern. Inaug.-Dissert. Halle 1905.

bestehenden Antipyreticis nicht feststellen. Auch Brandeis[1]) beobachtete bei der Anwendung des Pyramidons, dass sehr oft profuse Schweissausbrüche erfolgten, der Puls frequent und klein wurde, ja sogar schwerer Kollaps erfolgte, obwohl die dargereichte Dosis — es wurden 0,1 gegeben — doch gewiss sehr niedrig gewählt war. Die Beobachtungen an der inneren Abteilung des Krankenhauses zu Nürnberg, die Butters[2]) veröffentlicht hat, lassen ebenfalls mancherlei unliebsame Begleiterscheinungen bei der Pyramidonantipyrese erkennen, namentlich Sinken des Blutdrucks schon nach Gaben von 0,3 g. Von fast allen Beobachtern aber wird die starke Schweisssekretion, die Mattigkeit und das subjektive Unbehagen der Patienten nach Pyramidongebrauch zugegeben, Erscheinungen, die in vielen Fällen so hochgradige Beschwerden verursachten, dass von der Anwendung des Mittels abgesehen werden musste. Auch das saure kampfersaure Pyramidon, das, um der starken Schweissekretion vorzubeugen, gereicht wurde, erwies sich als unzulänglich, da es wohl imstande war, profuse Schweissausbrüche hintanzuhalten, jedoch in seiner antipyretischen Wirkung dem einfachen Pyramidon nicht unerheblich nachstand. Was die antineuralgische Wirkung des Pyramidon anlangt, so sind zwar im allgemeinen sehr befriedigende Resultate zu verzeichnen, doch machten sich auch hier die erwähnten Nebenwirkungen in sehr vielen Fällen störend geltend, so dass dem Präparat keine Vorzugsstellung gegenüber dem schon früher angewandten Antipyrin, Natrium salicylicum etc. eingeräumt werden kann, wenn es auch als ein brauchbarer und oft sehr willkommener Ersatz angesehen werden darf.

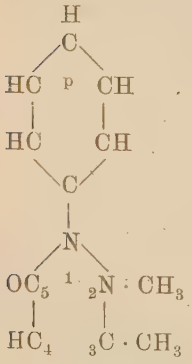
---

[1]) Brandeis, Über die Behandlung des Typhus abdom. mit Pyramidon. Prager mediz. Wochenschr. XXII. 1897.

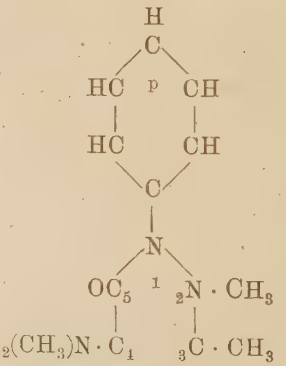
[2]) Butters, Über Pyramidon, Festschr. zur Eröffnung des Neuen Krankenhauses der Stadt Nürnberg. 1898.

Wir sehen also, dass unter allen in den letzten Jahrzehnten in Anwendung gebrachten Antipyreticis und Antineuralgicis keines völlig einwandfrei unseren Anforderungen genügt; und auch das Pyramidon, das mit so grossem Enthusiasmus begrüsst und in die Praxis eingeführt wurde, entsprach bei weitem nicht den Anforderungen, die man an ein in allen geeigneten Fällen ohne Schaden brauchbares Mittel zu stellen berechtigt ist. Es sind deshalb namentlich in letzter Zeit zahlreiche Versuche gemacht worden, ein einwandfreies Präparat darzustellen; doch unter allen diesen Mitteln, unter denen sich Abkömmlinge der Salicylsäure, des Chinolins, Chinins, Antipyrins und des Pyramidons befanden, war keines, das sich im Tierexperiment als brauchbar erwies oder wesentliche Vorzüge vor den bisher bekannten Medikamenten erkennen liess, und dessen klinische Prüfung am Krankenbett somit gerechtfertigt gewesen wäre. Erst im letzten Jahre gelang es der Firma Meister Lucius und Brüning in Höchst a. M., von der auch 1896 das Pyramidon in den Handel gebracht wurde, ein Präparat darzustellen, das im Tierversuch seine Brauchbarkeit offenbarte und sogar vor den älteren Antipyreticis nicht unbedeutende Vorzüge aufzuweisen hatte. Dieses Präparat, dessen pharmakologische Untersuchung am Institut in Breslau unter Leitung des Herrn Prof. Biberfeld vorgenommen wurde, ist ein Derivat des Pyramydons bezw. Antipyrins, seiner Natur nach ein para-Dimethylamidophenyl-2.4dimethyl3oxymethyl-5pyrazolon. Es wird von der Fabrik vorerst in Tablettenform (à 0,1) ausgegeben und bis zur Festlegung eines Patentnamens als Präparat Nr. 688 geführt. In der Ankündigung der Firma Meister Lucius und Brüning wird es charakterisiert als „eine chemisch einheitliche Substanz, die in kleinen, gut ausgebildeten Kristallen aus Wasser oder Alkohol auskristallisiert. Sie schmelzen bei 212° C., besitzen einen etwas bitteren Ge-

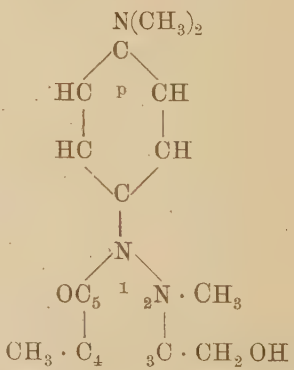
schmack und lösen sich in 250 Teilen Wasser von Zimmertemperatur; in Alkohol sind sie leichter löslich. Mit Salzsäure bildet das Präparat ein in Wasser leicht lösliches salzsaures Salz. Die salzsaure Lösung wird durch Eisenchlorid rot, durch Natriumnitrit gelb gefärbt". Die Schwerlöslichkeit des Präparates in Wasser mag auf den ersten Blick als ein gewisser Nachteil für seine praktische Anwendung anzusehen sein, jedoch wird gerade dadurch ebenso wie bei dem Pyramidon der Temperaturabfall und -Wiederanstieg in langsamerem und gleichmässigerem Tempo gehalten, wodurch vor allem die plötzlichen, sehr lästigen Schweissausbrüche, die der rasche künstliche Fieberabfall mit sich bringt, hintangehalten werden. Ferner zeigte das Tierexperiment ein weiteres günstiges Moment darin, dass schon relativ kleine Gaben — jedenfalls geringere als wie bei dem an und für sich schon niedrig dosiertem Pyramidon — wirkungsvoll sind. Ehe ich jedoch auf die Frage der Dosierung eingehe, sei es mir gestattet, auf das Protokoll der pharmakologischen Prüfung hinzuweisen, die auch über die chemische Konstitution des Präparats Aufschluss gibt. Wie aus der folgenden Formel hervorgeht, ist das Präparat Nr. 688 ein Derivat des Pyramidons bezw. des Antipyrins.



Antipyrin



Pyramidon



Präparat Nr. 688

Das Präparat unterscheidet sich also vom Antipyrin in dreifacher Hinsicht, „indem in para-Stellung am Benzolring eine Dimethylamidogruppe ($N \cdot (CH_3)_2$)', in 3-Stellung eine Hydroxylgruppe (OH) und in 4-Stellung am Pyrazolring eine Methylgruppe (CH_3) eingeführt worden ist. Wenn auch die Einführung der letztgenannten Methylgruppe in 4-Stellung nicht von ausschlaggebender Bedeutung für die pharmakodynamische Wirkung des Präparats ist, so dürfte dies um so mehr bei den beiden andern erwähnten Gruppen der Fall sein. Durch die Einführung der Dimethylamidogruppe ($N \cdot (CH_3)_2$) in para-Stellung am Benzolring erlangt das Präparat Nr. 688 ungefähr die gleiche Steigerung seiner Wirksamkeit, wie sie das Pyramidon im Vergleich zum Antipyrin besitzt. Genauere pharmakologische Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass es für die antipyretische Wirkung ziemlich gleich ist, ob die $N \cdot (CH_3)$ 2-Gruppe am Pyrazolonring wie beim Pyramidon oder am Benzolring wie beim vorliegenden Präparate steht. Damit wäre aber dieses in seiner Wirksamkeit dem Pyramidon nur gleichwertig, und es läge demnach noch kein Grund vor, ersteres zur klinischen Prüfung zu empfehlen. Dieser Grund ergibt sich jedoch aus der weiteren Veränderung, welche das Antipyrinmolekül durch die Einführung der OH-Gruppe an Stelle eines Wasserstoffatoms in der Stellung 3 am Pyrazolonring erlitten hat. In der Pharmakodynamie gilt ganz allgemein die Erfahrung, dass chemische Substanzen durch Hydroxylierung reaktionsfähiger d. h. wirksamer werden, und braucht hierbei als Beispiel nur an das Benzol und das Hydroxybenzol-Phenol erinnert zu werden. Während aber das Benzol durch Einführung der Hydroxylgruppe in das vielmal giftigere Phenol übergeht, war bei dem vorliegenden Präparate eine Steigerung der Giftwirkung durch die Hydroxylierung kaum zu befürchten, da es sich in diesem Falle nicht um ein Phenylhydroxyl, sondern um eine

Oxymethylgruppe (CH_2OH), also einen Alkoholrest handelte, und es bekannt ist, dass durch Einführung solcher Gruppen chemische Körper entstehen, die bei gesteigerter Reaktionsfähigkeit keine erhöhte, sondern eher eine verminderte Giftigkeit gegenüber der Ursubstanz aufweisen. . .“ Tatsächlich konnte nachdiesen theoretischen Erwägungen auch praktisch im Tierexperiment festgestellt werden, dass das Pyramidonderivat, Präparat Nr. 688, vor der Muttersubstanz Pyramidon eine bedeutend geringere Giftigkeit aufwies. Während von letzterem die für ein Kaninchen tödliche Dosis 1,3 g pro Kilo beträgt, verursachte die Gabe von 1,5 g vom Präparat Nr. 688 nur leichtere, vorübergehende Vergiftungserscheinungen. Beim Hund brachten 3 g Pyramidon sehr schwere Vergiftungserscheinungen hervor; die gleiche Dosis des Pyramidonderivates wurde anstandslos vertragen. Zeigten diese eben erwähnten Versuche die geringe Giftigkeit des Präparates, so offenbaren die folgenden, ebenfalls im Breslauer pharmakologischen Institut gemachten Beobachtungen seine antipyretische Wirkung, die an Stärke diejenige des Pyramidon übertrifft. Gaben von nur 0,05 des Präparats Nr. 688 erzielten schon deutliche antipyretische Wirkung, während Pyramidon 0,1 per os erfolglos blieb. So wurde z. B. bei mit Heujauche infizierten Kaninchen nach Applikation von 0,05 des Präparats in $1^1/_2$ Stunden ein Temperaturabfall von $1,7^0$ erzielt. Nach den Resultaten der pharmakologischen Prüfung und den Erfahrungen im Tierexperiment erschien somit eine klinische Prüfung dieser Substanz in Bezug auf seine antipyretische und antineuralgische Wirkung gerechtfertigt. Auf Veranlassung des Leiters der hiesigen medizinischen Poliklinik, des Herrn Prof. Dr. May, unternahm ich es, die therapeutische Anwendbarkeit dieses neuen Pyramidonpräparates am Krankenbett namentlich bei fiebernden Phthisikern, sowie bei den verschiedensten neuralgischen Beschwerden zu erproben. Das

Präparat, das vorerst noch nicht im Handel erscheint, wurde von der Firma Meister Lucius und Brüning in Höchst zur Verfügung gestellt und gelangte in Form von kleinen, weissen Tabletten à 0,1 g zur Anwendung. Die Dosierung hielt ich für Fiebernde in den Gaben von 0,1—0,3 pro dosi, 0,3—0,6 pro die; als Antineuralgikum wurden Dosen von 0,3—0,5 dreimal täglich gegeben. Da bei dem Material einer Poliklinik, namentlich bei Hauspatienten, eine genaue und zuverlässige Fiebermessung mitunter auf grosse Schwierigkeiten stösst, so kamen für unseren Zweck ausschliesslich die Kranken in Betracht, die von einem früheren Sanatoriumsaufenthalt her eine hinreichende Übung im Thermometerablesen hatten, oder deren Pflegepersonen die Temperaturmessung und -Notierung übertragen werden konnte. Die Messungen wurden in den meisten Fällen zweistündlich vorgenommen und von mir in der Weise überwacht, dass ich die Patienten täglich mindestens dreimal aufsuchte und die gefundenen Resultate kontrollierte. Hierdurch hatte ich vor allem Gelegenheit, die Wirkung des Medikaments genau zu beobachten und eventuelle Nebenerscheinungen rechtzeitig zu bemerken. Um möglichst genau die Entfieberung verfolgen zu können, war ich täglich womöglich bei der ersten Einnahme des Präparats anwesend, stellte die Temperatur und Pulszahl fest und kontrollierte dann nach 2—3 Stunden die Wirkung. Natürlich verschaffte ich mir vor Beginn der Medikation durch tagelage Temperaturbeobachtungen eine ziemlich genaue Kenntnis des Fieberverlaufs, um so zur geeigneten Stunde, d. h. beim Fieberanstieg, mit der Darreichung des Mittels beginnen zu können. Andere Medikamente wurden nur in ganz dringenden Fällen zugleich gegeben, um ein möglichst klares Bild von der Wirkungsweise des Antipyretikums zu gewinnen. In Fällen, wo ein Temperaturabfall selbst auf mehrmals wiederholte grössere Gaben nicht erfolgte, wurde öfters, soweit es der

Zustand der Patienten erlaubte, ein anderes Antipyretikum zur Kontrolle gereicht. Eine eingehende Untersuchung der Kranken vor und nach der Anwendungszeit, welch letztere sich unter Umständen auf einige Wochen ausdehnte, schien mir unerlässlich. Bei denjenigen Hauspatienten, die an neuralgischen Beschwerden, Arthritiden etc. litten, beschränkte ich mich auf einen einmaligen Besuch pro Tag, sofern nicht gleichzeitig bestehendes Fieber eine mehrmalige Temperaturmessung erforderlich machte. Meine Versuche erstrecken sich im ganzen auf 50 Fälle, wovon jedoch nur 47 genauer studiert werden konnten, da drei Patienten bereits nach zweitägiger Beobachtung wegen mangelnder häuslicher Pflege aus der poliklinischen Behandlung zur Krankenhauspflege überwiesen werden mussten. Von den übrigen wurde an 10 bezw. 11 Patienten die antipyretische Wirkung des Medikaments besonders bei Phthisis pulmonum einer Prüfung unterzogen, während es in 37 Fällen als Antineuralgicum gegeben wurde. Freilich ist die Zahl der zur Beobachtung herangezogenen Fälle noch viel zu gering, als dass ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert des neuen Mittels auf dieser Basis abgegeben werden dürfte, aber immerhin gewähren sie doch einen gewissen Einblick in die Wirksamkeit des Präparats Nr. 688. Ob und wie weit dasselbe bereits anderweitig zur Anwendung gelangte, konnte ich nicht in Erfahrung bringen; ebensowenig waren mir bis zum Abschluss vorliegender Arbeit einschlägige Berichte aus der Litteratur zugänglich, abgesehen von der Ankündigung des Präparats aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Meister Lucius und Brüning.

Im folgenden möchte ich nun auf die einzelnen Krankheitsfälle näher eingehen und unsere Erfahrungen über das Präparat Nr. 688 mitteilen.

M. E., 46jährige Taglöhnersfrau. Seit vier Jahren lungenleidend, jetzt besteht starkes Stechen auf der Brust, nament-

lich rechts, Auswurf und viel Husten. Die Beschwerden sind seit vier Wochen bedeutend schlimmer geworden. Der objektive Befund ergibt bei der stark abgemagerten, sehr anämischen Patientin Einsinkungen beider Supra- und Infraclavikulargruben, über den Pulmones hinten bis zwei Finger breit unter der Spina scapulae beiderseits Dämpfung mit Bronchialatmen und gross- und mittelblasigen Rasselgeräuschen. Grenzen hinten unten nicht verschieblich. Vorn rechts supra- und infraclavikulär Dämpfung mit verschärftem Exspirium. Cor normal. Die Temperatur schwankt zwischen 36,4° und 39,1°. Hin und wieder Tage, an denen die Temperatur sich, abgesehen von Anstiegen in den Abendstunden, in normalen Grenzen hält.

	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
10. X.:	36,8°	37,0°	38,7°	38,7°	37,8°	38,6°	39,1°
11. X.:	36,4°	36,6°	36,7°	37,7°	37,6°	37,3°	38,4°.

Als am 12. X. nachmittags 4 Uhr das Fieber 38,6° erreicht hatte, wurde 0,1 Pyramidonderivat gegeben. Nach zwei Stunden war das Fieber auf 37,3°, nach vier Stunden auf 36,9° gesunken. Am folgenden Tag um 10 Uhr nahm Patientin bei 37,7° 0,1 mit dem Resultat, dass bei der nächsten Messung um 12 Uhr die Temperatur auf 36,6° herabging und während des ganzen Tages keine febrilen Werte erreichte. Am 14. X. mittags 12 Uhr hatte Patientin 38,2°, nach 0,1 sank die Temperatur in zwei Stunden auf 37,8°, um dann allerdings in den nächsten zwei bezw. vier Stunden 38° und 38,3° zu erreichen, obwohl um 2 Uhr und 4 Uhr nochmals je 0,1 g gegeben wurden; da ich die Ursache dieser Wirkungslosigkeit in der geringen Dosierung des Medikaments suchen zu müssen glaubte, wurden am 16. X. dreimal täglich 0,2 gegeben. Die Temperaturen waren:

8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
37,8°	36,2°	37,4°	38,1°	37,3°	38,1°	38,4°
			0,2 g		0,2 g	0,2 g.

Hier dürfte der Wiederanstieg des Fiebers trotz wiederholter Gabe von 0,2, in Ermangelung einer anderen Ursache, wie sie etwa durch einen intercurrierenden Krankheitsprozess in Gestalt einer Abszessbildung etc. gegeben wäre, nur dem Umstand zuzuschreiben sein, dass die Patientin trotz Verbotes das Bett verlassen und häusliche Arbeiten verrichtet hatte, die sie sehr anstrengten. Dass aber hier Dosen von 0,2 deutliche antipyretische Wirkung hatten, beweisen die Temperaturaufzeichnungen vom 17., 20. und 21. X.

	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
17. X.:	36,2°	37,4°	38,2° (0,2 g)	38,1°	37,6°	37,9°	37,5°.

18. und 19. X. ist Patientin fieberfrei.

	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
20. X.:	36,5°	37,1°	38,1° (0,2 g)	37,5°	36,9°	37,7°	37,9°
21. X.:	36,1°	37,1°	37,3°	37,7°	39,2° (0,2 g)	37,9°	37,5°.

Die Anwendung des Präparats bewirkte nie stärkeren Schweissausbruch, selbst nicht am 21. X., wo die Temperaturabnahme ziemlich brüsk erfolgte; ein schädigender Einfluss auf die Zirkulationsapparate konnte nicht festgestellt werden, ebensowenig wie Störungen von seiten des Verdauungstraktus. Die Patientin gibt selbst an, dass sie sich nach Einnahme des Pyramidonpräparats immer sehr wohl fühle.

K. H., ziemlich abgemagerte Patientin von sehr blassen Schleimhäuten. Pulmonesbefund: Über allen Abschnitten feuchte Rasselgeräusche. Rechte Supra- und Infraclavikulargrube gedämpft, bronchiales Atmen; ebenso rechts hinten bis zum Angulus scapulae. Es besteht schleimig-eitriger Auswurf, Husten, starke Nachtschweisse. Am Herzen über der Spitze und über dem Sternum diastolisches Geräusch, leichte Verbreiterung nach links. Das Fiebermaximum betrug 39,8°, das Minimum 36,6°. Temperaturen am

	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
20. XI.:	37,2°	38,2°	39,8°	38,8°	37,7°	37,3°	38,2°.

In diesem Falle wurden gleich von Anfang an Dosen von 0,2 dreimal täglich gegeben; am 21. XI. wurde mit der Darreichung des Präparats Nr. 688 begonnen.

	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr
21. XI.:	36,6°	37,8°	38,1°	38,8° (0,2 g)	38,5° (0,2 g)	37,3°.

Am 22. XI. wurde ausgesetzt, um zu erkennen, ob der erzielte Temperaturabfall wirklich auf Rechnung des Medikaments zu setzen sei; es ergaben sich an diesem Tage folgende Werte:

8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
36,7°	37,5°	38,8°	39,0°	37,0°	37,8°	37,8°.

Es fiel also die Temperatur spontan von 39° auf 37°. Am folgenden Beobachtungstag stieg sie nach 0,2 bei 38,8° auf 39,1°, um sodann nach nochmaliger Gabe von 0,2 auf 37,6° und 36,5° in einem Zeitraum von vier Stunden zu sinken. An den drei nächsten Tagen konnte auf einmalige Gabe von 0,4 g bezw. zweimal 0,2 g ein allmähliches Sinken um 1,3°—2,1° in vier bezw. sechs Stunden beobachtet werden. So verhielt sich z. B. die Temperatur am 24. XI., wie folgt:

	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	2 Uhr	4 Uhr	6 Uhr	8 Uhr
	36,8°	37,4°	38,4° (0,2 g)	38,7° (0,2 g)	38,4°	37,7°	37,4°
25. XI.:	37,4°	37,0°	39,1° (0,4 g)	39,0°	38,1°	37,7°	37,4°
26. XI.:	36,7°	37,5°	38,7° (0,4 g)	38,3°	37,0°	36,6°	36,9°.

Am 27. XI. wurde vergleichsweise eine einmalige Gabe von 0,3 Pyramidon, der Muttersubstanz, gegeben; es erfolgte darauf ein plötzlicher Fieberabfall von 38,7° auf 37,5° und 36,5° im Laufe des Nachmittags. Die Patientin gab an, auf die Tabletten nicht geschwitzt zu haben, jedoch hätten sie ihr starkes Hitzegefühl im Kopf verursacht. Am 26. XI. habe sie nach der Einnahme (0,4 g) ein unangenehmes Gefühl der Völle im Magen gehabt und gegen Abend sei galliges Erbrechen aufgetreten. Auch hier konnte objektiv keine Beeinflussung der Zirkulationsorgane festgestellt werden,

der Puls blieb voll und regelmässig. Auf die Darreichung von Pyramidon hat Patientin eine wesentliche Erleichterung verspürt, auch gibt sie an, dieses besser vertragen zu haben als die Tabletten des Präparats Nr. 688. Eine ausgesprochen günstige Wirkung konnte in diesem Falle nicht konstatiert werden, der Temperaturabfall erfolgte zu langsam, so dass die Patientin eine wesentliche Besserung ihres subjektiven Befindens nicht bemerkte, während sie nach Pyramidongebrauch sofort Erleichterung verspürte.

Auch in einem weiteren Falle von fortgeschrittener Phthisis pulmonum hatte ich Gelegenheit, die Wirkung des Pyramidons mit der des neuen Medikamentes zu vergleichen. Es handelte sich um einen 28jährigen Schlosser, J. K., der seit zehn Jahren lungenleidend ist. Bei der Untersuchung ergab sich ein starkes linkseitiges Retrécissement thoracique, die rechte Brustseite war stark gewölbt. Links vorn Dämpfung mit Bronchialatmen, das zum Teil amphorischen Charakter trug; über der ganzen linken Lunge gross- und mittelblasige Rasselgeräusche; Laryngitis tuberculosa; Cor ohne Befund. Patient hat sehr unter dem Hitzegefühl, das sich beim Temperaturanstieg geltend macht, zu leiden. Die Temperaturen hielten sich zwischen 37,1° und 39,2°, mit dem Maximum in den Mittagsstunden. Hier erwies sich das Fieber gegen die Behandlung mit dem Antipyretikum als äusserst hartnäckig. Da sich die Beobachtung über drei Wochen erstreckte und eine sehr wechselnde Dosierung angewendet wurde, konnte die Wirkungsweise bei diesem schweren Fall von Phthise genauer studiert werden, zumal auch hier zur Kontrolle Pyramidon gegeben wurde und zwar mit eklatantem Erfolg.

In der folgenden Tabelle sind die Temperaturen — zweistündlich rektal gemessen — mit der Medikation des Präparats angegeben.

	15. X.	16. X.	17. X.	22. X.
8 Uhr	37,2°	36,8°	36,3°	36,5°
10 Uhr	38,3° (0,1 g)	37,7°	37,8°	37,5°
12 Uhr	39,0°	38,2° (0,1 g)	39,0° (0,2 g)	38,6° (0,2 g)
2 Uhr	39,4° (0,1 g)	38,8° (0,1 g)	39,4° (0,2 g)	38,6°
4 Uhr	39,1° (0,1 g)	38,7° (0,1 g)	39,2°	38,4° (0,2 g)
6 Uhr	38,9°	38,8°	38,8°	38,6°
8 Uhr	38,5°	38,6°	38,0°	38,3°.

Vom 18. X. bis 21. X. wurde wieder 0,1 dreimal täglich gegeben, jedoch ohne Erfolg. Am 24. X. sank nach zweimal 0,2 g die Temperatur von 39,4° in zwei Stunden nur um 0,2°, in zwei weiteren Stunden nochmals um 0,6° und ging erst nach sechs Stunden auf 37,8° zurück. Obwohl hier der Temperaturrückgang nur sehr langsam erfolgte, fühlte sich der Kranke doch im Vergleich zu den Tagen mit dauernd hohem Fieber sehr wohl. Um zu erfahren, ob dieser Fieberabfall auch wirklich auf Rechnung des Medikaments zu setzen sei und nicht bloss einen zufälligen Rückgang darstelle, wurde mit der Verabreichung des Präparats acht Tage ausgesetzt, und es zeigte sich, dass der spontane Temperaturabfall, wenn er überhaupt erfolgte, höchstens 0,7° in sechs Stunden betrug, wie aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist.

	25. X.	26. X.	27. X.	28. X.	29. X.	30. X.	31. X.	1. XI.
8 Uhr	36,5°	37,0°	36,5°	37,0°	36,7°	36,4°	36,9°	36,6°
10 Uhr	37,1°	38,3°	37,2°	37,1°	37,5°	37,2°	37,1°	37,5°
12 Uhr	38,5°	38,8°	39,2°	38,3°	38,8°	38,7°	38,5°	38,1°
2 Uhr	38,4°	38,8°	39,2°	39,0°	38,9°	38,7°	38,7°	38,9°
4 Uhr	38,5°	38,7°	38,8°	38,7°	39,0°	38,6°	38,7°	38,8°
6 Uhr	38,2°	38,5°	38,5°	38,5°	39,1°	38,9°	38,6°	38,8°
8 Uhr	38,8°	38,3°	38,5°	38,7°	38,7°	38,5°	38,4°	38,6°.

Während dieser acht Tage, an denen kein Pyramidonpräparat gegeben wurde, machte der Patient wiederholt aus freien Stücken die Angabe, dass er sich in der Zeit, während der das Mittel angewendet wurde, bedeutend wohler gefühlt; sein Appetit wäre besser gewesen, und er habe, namentlich bei Fieberabfall, erhebliche Besserung seines Allgemein-

befindens verspürt. Hier konnte also nach Gaben von 0,2 bezw. 0,4 des Präparats eine, wenn auch geringe Temperaturherabsetzung konstatiert werden; auch in diesem Falle wurde, um die Wirkung des Präparats mit der der Muttersubstanz zu vergleichen, am 6. XI. und 8. XI. je einmal 0,2 g Pyramidon gegeben mit dem Erfolg, dass ohne jede unangenehme Nebenwirkung unmittelbar die Temperatur um 1,2° und 1,6° sank; dabei fühlte sich der Patient so wohl, dass er sogar, allerdings ohne ärztliche Erlaubnis, mehrere Stunden ausser Bette blieb. Am 8. XI. war schon nach einer halben Stunde die Temperatur unter mässigem Schweissausbruch von 38,9° auf 37,0° gesunken und erreichte im Laufe des Tages keine febrilen Werte mehr.[1]) Zeigte sich in dem eben geschilderten Fall, dass das neue Antipyretikum in seiner Wirkung nicht mit dem Pyramidon konkurrieren kann, so beweisen die folgenden Beobachtungen, bei denen seine Anwendung völlig erfolglos blieb, dass es für den antipyretischen Gebrauch sich kaum eignen dürfte.

H. M., 25jähriger Hausdiener, mit schwerer Phthisis pulmonum. Patient ist seit angeblich einem halben Jahr lungenleidend, hat zweimal starke Hämoptoe gehabt; ein Aufenthalt in einer Heilstätte brachte keine Besserung; seit den letzten Wochen bedeutende Verschlimmerung, starke Nachtschweisse und quälender Husten. Die Untersuchung des sehr abgemagerten Mannes ergibt rechts hinten Dämpfung bis zum Scapulawinkel mit Bronchialatmen und vereinzelten metallisch klingenden Rasselgeräuschen. Rechts vorn reicht die Dämpfung bis zur dritten Rippe, links vorn bis zur

---

[1]) 6. XI.: 8 Uhr 36,9° | 10 Uhr 38,7° | 12 Uhr 38,7° | 2 Uhr 37,9° | 4 Uhr 37,5° | 6 Uhr 37,5° | 8 Uhr 37,6°
(0,2 Pyramidon)
8. XI.: 8 Uhr 36,8° | 10 Uhr 37,6 | 12 Uhr 38,3° | 2 Uhr 38,3° | 2½ Uhr 37,0° | 4 Uhr 37,0° | 6 Uhr 36,9° | 8 Uhr 36,7°
(0,2 Pyramidon)

Clavikula. Das Temperaturminimum beträgt 36,9°, das Maximum in den späten Nachmittagsstunden 39,2°. Hier erwiesen sich Gaben von dreimal täglich 0,3 g als völlig wirkungslos.

	19. XI.	20. XI.	21. XI.
8 Uhr	37,2°	38,8°	37,8°
10 Uhr	38,0°	37,7°	37,9°
12 Uhr	39,0°	38,1°	38,1°
2 Uhr	38,8° (0,3 g)	38,2° (0,3 g)	38,7° (0,3 g)
4 Uhr	38,8° (0,3 g)	38,5°	39,1°
6 Uhr	39,0° (0,3 g)	39,0°	38,8° (0,3 g)
8 Uhr	39,1°	39,1°	38,8°.

Wie aus vorstehender Aufzeichnung hervorgeht, zeigte das Fieber nicht nur keine Tendenz zum Sinken, sondern stieg sogar trotz verhältnismässig grosser Gaben. Dabei fühlte sich der Patient sehr matt und schwach, klagte sehr über beständiges Hitzegefühl und völlige Appetitlosigkeit. Am 22. XI. wurde ein Versuch gemacht, mit Pyramidon das Fieber herabzudrücken; als nachmittags 2 Uhr die Temperatur 38,5° erreicht hatte, wurden 0,3 g Pyramidon gegeben mit dem Erfolg, dass sie innerhalb von zwei Stunden auf 36,9° sank; sie stieg jedoch bald wieder auf 37,6° und 38,7°. Der rasche Temperaturabfall brachte aber dem Patienten keine Erleichterung; vor allem bewirkte das Pyramidon einen sehr starken Schweissausbruch, und eine Stunde nach der Einnahme traten erhebliche Magenbeschwerden mit Erbrechen auf. Der Puls, der um 2 Uhr noch 136 betrug, war trotz der niedrigen Temperatur sehr frequent (102) und klein; ich hatte also hier selbst einmal Gelegenheit, die Nachteile der Pyramidontherapie kennen zu lernen.

M. Sch., 28jährige Frau mit Phthisis pulmonum. Seit einem Jahr lungenleidend; vor drei Tagen schwere Hämoptoe. Der Befund ergibt rechts vorn oben bis zwei Finger breit unter der Clavikula Dämpfung und bronchiales Atmen, rechts hinten bis etwas unterhalb des Scapulawinkels Dämpfung

und Rasselgeräusche. Starke Nachtschweisse, viel Auswurf. Die Temperatur bewegt sich in Werten von 37,1° bis 40,1°. Auch hier wurden zuerst kleinere Dosen (dreimal 0,1) angewendet und als sie keinen Erfolg brachten, 0,2 g und 0,3 g mehrmals täglich gegeben. Aber auch gegenüber diesen Gaben erwies sich das Fieber als äusserst resistent; eine Temperaturherabsetzung konnte niemals erzielt werden. Freilich erwiesen sich auch andere Antipyretika, wie Phenazon und Antipyrin, als völlig erfolglos. Die Tabletten des Präparats Nr. 688 verursachten aber der Patientin wiederholt Beschwerden; so erklärte sie, regelmässig nach der Einnahme starkes Herzklopfen zu verspüren; auch habe sie mitunter darauf brechen müssen. Der Puls erwies sich immer als regelmässig und voll und zeigte eine dem Fieber entsprechende Schlagzahl. Da die Tabletten der Patientin angeblich viel Unbehaglichkeiten verursachen, weigert sie sich schliesslich, dieselben weiter zu nehmen. Wie weit freilich das tatsächlich beobachtete Herzklopfen auf Rechnung des Präparats zu setzen ist, dürfte bei der ausgeprägten Neurasthenie der Patientin schwer zu entscheiden sein.

J. K., 42jährige Schuhmachersfrau mit Phthisis pulmonum. Die Patientin ist hereditär sehr stark belastet: Vater an Tuberkulose gestorben, ein Kind desgleichen; sie selbst hat früher schon öfters Rippenfellentzündung und Lungenspitzenkatarrh gehabt. In letzter Zeit ist sie sehr abgemagert; Nachtschweisse, quälender Husten. Die Patientin ist ausserordentlich hinfällig, von sehr reduziertem Ernährungszustand. Supra- und Infraclavikulargruben tief eingesunken; hinten ist die ganze linke Seite gedämpft, die Auskultation ergibt Bronchialatmen mit zum Teil amphorischem Beiklang. Links vorn oben ebenfalls Dämpfung mit Rasselgeräuschen und Bronchialatmen. Rechts vorn über der Fossa supraclavicularis Dämpfung mit verschärftem Exspirium. Ausserdem besteht

ein komplizierter Herzklappenfehler (Aorten- und Mitralinsufficienz). In diesem Falle wurden nur 0,1 dreimal täglich gegeben, ohne dass auch nur der geringste Erfolg zu verspüren gewesen wäre. Da schon am zweiten Tage der Anwendung des Präparats sehr ergiebige Schweissausbrüche erfolgten, die die bisherigen an Intensität weit übertrafen, so musste von einer weiteren Verabreichung des Pyramidonpräparates abgesehen werden. Eine Verschlimmerung in dem Verhalten der Herztätigkeit konnte nicht wahrgenommen werden.

	18. VIII.	19. VIII.	20. VIII.	21. VIII.
8 Uhr	35,9°	36,6°	36,4°	36,5°
12 Uhr	37,9° (0,1 g)	38,7° (0,1 g)	38,0° (10 Uhr 0,1 g)	38,0°
3 Uhr	38,8° (0,1 g)	38,5° (0,1 g)	38,8° (1 Uhr 0,1 g)	38,2°
6 Uhr	38,7° (0,1 g)	38,2° (0,1 g)	38,2° (4 Uhr 0,1 g)	39,5°
8 Uhr	39,0°	38,5°	38,1°	38,9°

Es wurde hier versucht, das Fieber womöglich zu koupieren und deshalb vor dem Temperaturanstieg das Medikament gegeben; jedoch blieb jede antipyretische Wirkung aus, und das Fieber konnte mit dem Präparat Nr. 688 in keiner Weise beeinflusst werden, andererseits machten sich die schädlichen und unangenehmen Nebenwirkungen, wie sie anderen Antipyreticis zukommen, auch hier bemerkbar, so dass von einer Erleichterung des Allgemeinbefindens der Patientin keine Rede sein konnte.

J. K., 18jähriger Komptorist mit ebenfalls sehr weit fortgeschrittener Phthisis pulmonum. Der Patient bekam früher Pyramidon, welches jedoch das Fieber nicht herabzudrücken imstande war, dagegen die Schweissekretion bedeutend vermehrte und Übelkeit und Erbrechen verursachte. Die Temperaturen hielten sich zwischen 36,7° und 39,8°. Auch hier erwies sich das Präparat, das in Dosen von 0,4 pro die gegeben wurde, als völlig unwirksam und bewirkte ebenso wie früher das Pyramidon profuse, den Kranken sehr

schwächende Schweissausbrüche, die schon eine halbe Stunde nach Einnahme des Medikaments auftraten und zwar schon nach der gewiss geringen Gabe von 0,1 g. Bei Weglassung des Mittels traten zwar auch Schweisse auf, jedoch erreichte ihre Intensität nie so hohe Grade als wie nach Verabreichung des Pyramidonpräparates. Wie wenig dieses das Fieber beeinflusste, zeigen folgende Temperaturwerte:

	10. VIII. (kein Medikament)	11. VIII.	12. VIII.	14. VIII.
8 Uhr	37,9°	38,0°	38,4° (10 Uhr 0,1 g)	37,0° (10 Uhr 0,1 g)
1 Uhr	38,3°	38,4° (0,1 g)	38,6°	39,7° (0,2 g)
3 Uhr	38,3°	38,6° (0,1 g)	39,0° (0,2 g)	38,9° (0,2 g)
5 Uhr	38,4°	38,7° (0,1 g)	39,2° (0,1 g)	38,5°
7 Uhr	38,3°	38,4°	38,9°	38,4°

Am 13. VIII. sowie an den folgenden Tagen musste das Präparat wegen der starken Schweissekretion, unter der Patient sichtlich zu leiden hatte, ausgesetzt werden. Hier konnte nur einmal ein geringer Erfolg konstatiert werden, als die Temperatur nach einer Gesamtdosis von 0,5 g in sechs Stunden um 1,3° sank, eine Wirkung, die auf das Allgemeinbefinden des Kranken absolut ohne Einfluss blieb, im Gegenteil durch die vermehrte Schweissekretion ihm nur lästig wurde.

Ebenfalls versagte die antipyretische Wirkung völlig bei der A. V., 40jährige Taglöhnerswitwe mit ausgedehnter Phthisis pulmonum und Pleuritis exsudativa dext. Gaben von 0,2 zweimal täglich brachten keinen Fieberabfall zustande. Schweissausbrüche blieben hier jedoch gänzlich aus. Das Fieber, das vor der Behandlung mit dem Präparat Maximaltemperaturen von 38°—38,7° aufwies, war durch Gaben von 0,2 g nicht zu bekämpfen; so stieg am 11. VIII. die Temperatur von 38,4° (um 10 Uhr vormittags) in zwei Stunden auf 38,6° trotz 0,2 g des Medikaments; auch am folgenden Tag stieg das Fieber nach einer Gesamtgabe von

0,4 g in zwei Stunden um 0,3°, um dann allerdings nach sieben Stunden abends langsam auf 37,5° zurückzugehen. Ob jedoch diese afebrile Abendtemperatur als antipyretische Wirkung des Präparates zu deuten ist, erscheint sehr fraglich; selbst wenn dem so wäre, könnte eine derartig langsame Antipyrese kaum als Vorteil aufgefasst werden. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme, dass es sich hier um einen spontanen Fieberabfall handelt, wie er z. B. am 13. VIII., wo kein Medikament gegeben wurde, erfolgte.

	10. VIII. (kein Medikament)	11. VIII.	12. VIII.	13. VIII. (kein Medikament)
8 Uhr	37,4°	37,5°	37,0°	37,9°
10 Uhr	36,0°	38,4° (0,2 g)	37,9° (0,2 g)	37,9°
12 Uhr	38,0°	38,6°	38,3° (0,2 g)	39,0°
4 Uhr	37,0°	37,5°	38,0°	38,5°
6 Uhr	38,7°	37,9°	37,5°	37,8°

Da die Patientin schon nach viertägiger Beobachtungszeit aus der poliklinischen Behandlung zur Krankenhauspflege überwiesen werden musste, konnte hier ein genaueres Urteil über die antipyretische Wirkung nicht gewonnen werden, doch scheint dieselbe in Anbetracht der am 11. und 12. VIII. gemachten Temperaturaufzeichnungen den schon früher geschilderten ungünstigen Erfahrungen zu entsprechen. Jedenfalls brachte das Mittel der Patientin keine Erleichterung; das Hitzegefühl, das ihr durch das Fieber verursacht wurde, konnte nicht gemindert werden; auch der Appetit blieb nach wie vor schlecht.

B. D., 30jährige Frau mit Infiltrat. apic. dext. Die Patientin ist seit einem Jahr lungenleidend. Hereditäre Belastung nicht vorhanden. Rechts supra- und infraclavikulär Dämpfung mit verschärftem Exspirium und einigen Rasselgeräuschen, desgleichen hinten rechts bis zur Spina scapulae. Vor einigen Wochen wurde sie wegen eines Tuberkuloms an der Vorderwand der Trachea operiert. Die Wunde ist noch

offen, zeigt aber gute Heilungstendenz; es besteht eine kleine Trachealfistel. Das Fieber hielt sich in mässiger Höhe, Maximum 38,6°. Die antipyretische Behandlung mit dem Präparat Nr. 688 zeigt keinen ausgesprochen günstigen Einfluss auf das Verhalten des Fiebers, abgesehen von einer einmaligen Temperaturherabsetzung um 1,0° nach 0,3 g des Mittels in drei Stunden. Freilich erfolgte an diesem Tage (3. XII.) auch ein Anstieg von 38,1° auf 38,7° in zwei Stunden nach Einnahme von 0,2 g. Am 2. XII. stieg das Fieber ebenfalls von 38° auf 38,2° nach 0,2 g in zwei Stunden. An den übrigen Tagen, an denen nach Anwendung des Antipyretikums ein Temperaturabfall erfolgte, handelte es sich immer nur um die minimalen Werte von höchstens 0,3° in drei Stunden selbst nach Gaben von 0,4 g.

2. XII.	3. XII.	4. XII.	5. XII.	6. XII.
8 Uhr 37,7°	37,2°	37,6°	37,0°	8 Uhr 37,2°
10 Uhr 38,0° (0,2 g)	38,1° (0,2 g)	38,2°	37,9° (0,1 g)	11 Uhr 38,1° (0,3 g)
12 Uhr 38,2°	38,7°	38,3°	38,1° (0,3 g)	2 Uhr 37,9°
2 Uhr 38,0° (0,2 g)	38,7° (0,3 g)	38,5°	38,0°	5 Uhr 37,8°
4 Uhr 38,1°	5 Uhr 37,7°	38,0°	38,0°	8 Uhr 37,6°
6 Uhr 37,0°	8 Uhr 37,7°	38,3°	37,9°	
8 Uhr 37,7°				

Ein einwandfreies Sinken der Temperatur nach dem Gebrauch des Präparats konnte nicht beobachtet werden; niemals trat ein stärkerer Fieberabfall auf, der eine nennenswerte subjektive Erleichterung des Befindens der Patientin im Gefolge gehabt hätte. Dass die relativ niederen Temperaturen vom 3. XII. und 6. XII. nicht lediglich Wirkung des Medikaments sind, zeigen die nachstehenden Zahlen der Tage, an denen das Präparat ausgesetzt wurde.

	8. XII.	9. XII.	10. XII.
8 Uhr	37,2°	37,0°	37,3°
11 Uhr	37,9°	37,8°	37,7°
2 Uhr	38,0°	38,0°	38,1°
5 Uhr	37,7°	37,8°	38,0°
8 Uhr	37,6°	37,3°	37,8°.

(Am 4. XII., 7. XII. und 11. XII. ging die Temperatur nicht unter 38°.) Vergleicht man beide Tabellen, so wird sich kaum eine grosse Differenz im Verhalten des Fiebers an den Tagen, an welchen das Mittel gegeben, und denen, an welchen es ausgesetzt wurde, erkennen lassen; und die antipyretische Wirkung des Präparats Nr. 688 dürfte demnach sehr zweifelhaft sein.

Auch in einem weiteren Fall von Phthisis pulmonum konnte ich einen Erfolg bei der Anwendung des neuen Antipyretikums nicht konstatieren. Bei der 25jährigen Patientin M. B. fand sich Dämpfung und Bronchialatmen mit Rasselgeräuschen über der rechten Lunge hinten bis zwei Finger unterhalb der Spina scapulae, rechts vorn Supra- und Infraclavikulargrube der gleiche Befund. In der linken Fossa supraclav. war das Exspirium = Inspirium; vereinzelte Rasselgeräusche. Das Fieber erreichte als Maximum 38,4°. Auf 0,2 g erfolgte noch kein Temperaturabstieg, dagegen ging einmal das Fieber auf eine Gabe von 0,3 g von 38,5° in zwei Stunden auf 38° und zwei weiteren auf 37,1° zurück; jedoch auch hier darf der Temperaturrückgang wohl nicht auf die Einnahme des Medikaments zurückgeführt werden, da spontane Fieberabfälle von 38° auf 37° und mehr bei dieser Patientin die Regel waren, wie aus folgenden Messungen ersichtlich ist.

25. XI.	26. XI.	27. XI.	28. XI.	29. XI.
8 Uhr 37,5°	37,0°	37,2°	37,2°	37,0°
10 Uhr 38,2°	37,4°	38,5° (0,3 g)	37,4°	38,5° (0,2 g)
2 Uhr 37,5°	12 Uhr 38,4° (0,2 g)	38,0°	38,1°	38,5° (0,2 g)
4 Uhr 37,5°	2 Uhr 38,5°	37,1°	36,2°	38,0°
6 Uhr 37,0°	4 Uhr 38,5°	37,3°	37,0°	38,4°
8 Uhr 38,0°	6 Uhr 38,0°	38,0°	36,5°	38,0°
	8 Uhr 37,0°	38,1°	37,2°	38,0°.

Wurden in den vorstehend geschilderten Fällen von chronischen fieberhaften Krankheiten vorwiegend relativ kleine Dosen ohne ausgesprochenen antipyretischen Erfolg gegeben,

so konnte in zwei Fällen von Polyarthritis rheumatica mit hohem Fieber die völlige Wirkungslosigkeit von grösseren Gaben (dreimal 0,4 g) beobachtet werden. Da hier das Mittel hauptsächlich als Antineuralgikum gegeben wurde, so möchte ich an dieser Stelle auf eine genauere Besprechung der beiden Fälle nicht eingehen und vorläufig auf die weiterhin folgenden Mitteilungen über die schmerzlindernde Wirkung des Präparats verweisen.

Da das Präparat Nr. 688 ein Pyramidonderivat ist und seine Muttersubstanz neben ihrer guten antipyretischen Wirkung sich auch als sehr brauchbares Antineuralgikum erwiesen hat, lag es nahe, auch auf diesem Gebiete Versuche über seine praktische Verwertbarkeit anzustellen, zumal die Erfahrung gelehrt hat, dass allen Antipyreticis zugleich eine mehr oder weniger ausgesprochene schmerzlindernde Wirksamkeit zukommt. Es sei hier nur an die Salicylsäure erinnert, die ja geradezu als Spezifikum gegen den Gelenkrheumatismus angesprochen werden muss. Die Beobachtungen über die antineuralgische Bedeutung des Präparats erstrecken sich über 37 Fälle; es wurde angewendet bei Polyarthritis rheumatica, Arthritis urica, Myositis, bei lanzinierenden Schmerzen und gastrischen Krisen der Tabes dorsalis, Trigeminus- und Occipitalneuralgie, Migräne, Ischias und bei urämischen Kopfschmerzen. Die Einzeldosen bewegten sich zwischen 0,3 g und 0,5 g, die Tagesdosen zwischen 0,9 g und 1,5 g. Auch hier wurden wiederholt zur Kontrolle andere Antineuralgica gereicht, während andere Medikamente gleichzeitig nicht verabreicht wurden. Im folgenden seien die einzelnen Krankheitsfälle, in denen das Präparat Nr. 688 zur Anwendung gelangte, ausführlich geschildert.

M. K., 36jährige Hausmeistersgattin. Seit fünf Tagen Schmerzen in fast allen Gelenken, besonders im rechten Sprunggelenk, welches geschwellt und leicht gerötet erscheint.

Im Laufe der nächsten Tage erkrankte auch das rechte Knie mit bedeutender Schwellung und Rötung; in fast keinem Gelenk ist Bewegung möglich. Es besteht Appetitlosigkeit und wiederholtes Erbrechen. Zunge belegt; mässige Schweisssekretion. Systolisches Geräusch an der Mitralis. Puls 90. Temperatur 38,4°. Die Patientin bekam am 13. VIII. um 1 Uhr nachmittags 0,3 g von dem Präparat Nr. 688. Um 4 Uhr war das Fieber auf 39,2° gestiegen, die Schmerzen dauerten noch an; um 6 Uhr Temperatur 39,3, die Patientin bekam nochmals 0,3 g. Die Schmerzen nahmen nachts an Heftigkeit zu, gleichzeitig trat starke Schweissekretion auf. Am folgenden Tag trotz dreimal 0,4 g keine Besserung, Temperatur um 11 Uhr 38,3°, 4 Uhr 39,0°, 6 Uhr 39.3°; auch an diesem Tage profuse Schweissausbrüche kurze Zeit nach der Einnahme des Medikaments, so dass Patientin mehrmals das Hemd wechseln musste. Am 15. VIII. ist eine heftig juckende Urticaria aufgetreten, die sich über das ganze Abdomen erstreckt; am Morgen hat Patientin noch 0,4 g genommen; wegen des Exanthems wird das Medikament ausgesetzt; noch keine Besserung. Temperatur 39°. Am 16. VIII. haben die Schmerzen etwas nachgelassen, doch hat Patientin sehr unter der Urticaria zu leiden, die sich jetzt auch auf die oberen Extremitäten erstreckt. Die Temperatur ist immer noch febril. Am 17. VIII. Urticaria im Abblassen begriffen. Am folgenden Tag keine febrilen Temperaturen mehr; die Urticaria fast geheilt, die Patientin ist schmerzfrei, der Appetit ist gut. In diesem Falle von Polyarthritis rheumatica trat keine schmerzlindernde Wirkung des Präparats zutage, ebensowenig konnten durch die gewiss hohen Gaben das Fieber beeinflusst werden; dagegen hatte Patientin sehr unter den heftigen Schweissausbrüchen sowie der Urticaria zu leiden. Auch gibt sie an, dass ihr der bittere Geschmack des Präparats sehr widerwärtig gewesen sei.

F. E., Schriftsetzersfrau; Polyarthritis rheumatica. Seit einigen Tagen Schmerzen in beiden Fussgelenken, die auch angeblich geschwollen waren. Die Patientin bekam Aspirin, das aber wegen der alsbald auftretenden Schweissausbrüche sowie wegen der Herzbeschwerden, die es verursachte, aufgegeben werden musste. Am 24. VIII. ist das linke Kniegelenk stark geschwollen und gerötet; das Bein kann nicht aktiv bewegt werden. Das linke Knie fühlte sich heisser an als das rechte. Temperatur normal; es wurde dreimal 0,3 g gegeben. Am 25. VIII. war das linke Knie etwas besser, die Schmerzen waren jedoch auf das rechte Knie übergesprungen sowie auf das rechte Schulter- und Ellbogengelenk; Patientin hat auf das Präparat nicht so stark geschwitzt wie auf Aspirin; dreimal 0,4 g. Am 26. VIII: sind nach Gaben von dreimal 0,4 g die Schmerzen leichter geworden, jedoch ist der linke Arm noch schmerzhaft; die Steifigkeit im linken Bein ist fast verschwunden. Da auf der Brust eine Urticaria aufgetreten ist, wird das Präparat ausgesetzt. Am 29. VIII.: Die Urticaria ist schwächer geworden, deshalb gegen die noch bestehenden Schmerzen dreimal 0,4 g. Am 1. IX. klagte Patientin in der Frühe wieder über starke Schmerzen, die auch nach Einnahme von 0,4 g nicht verschwanden; Temp. 38,3°; Appetitlosigkeit; später traten Erbrechen und Durchfall auf. In der Nacht vom 1. IX. zum 2. IX. wiederholtes Erbrechen und Delirien, die auch am Tag fortdauerten, dabei 40,3° Fieber. Die Urticaria ist ist wieder stärker geworden und erstreckt sich auf beide Oberschenkel, Abdomen und Thorax bis zum Hals. Mangels geeigneter Pflege musste Patientin ins Krankenhaus überwiesen werden. Hier zeigte sich eine ziemlich befriedigende antineuralgische Wirkung; nur am 1. IX. konnte kein Einfluss auf die Schmerzen und das Fieber festgestellt werden. Stärkere Schweisse sind nicht aufgetreten, wohl aber machte

die auf das Medikament zurückzuführende Urticaria viel Beschwerden.

In einem weiteren Fall von Polyarthritis rheumatica vermochte das Präparat ebenfalls günstig auf die Beschwerden einzuwirken. Bei der 45jährigen Patientin M. D. seit einer Woche starke Schmerzhaftigkeit in beiden Knöcheln und in den Kniegelenken sowie im Ellbogen- und Schultergelenk; die beiden Fussgelenke waren gerötet und geschwellt. Die Temperatur betrug am 27. VIII. rektal gemessen 39°. Auf 0,4 g des Präparats dreimal täglich liessen die Schmerzen erheblich nach, auch die Temperatur ging bis zur Norm herab. Unangenehme Nebenwirkungen wurden hier nicht bemerkt. Die Patientin konnte, nachdem bereits am zweiten Tage die Schwellung an den Fussgelenken bedeutend zurückgegangen war, am 30. VIII. das Bett verlassen.

Weniger ausgeprägt war der Erfolg bei dem Briefträger A. O., der seit zwei Tagen heftige Schmerzen im rechten Handgelenk und in der Schulter verspürte. Wie er angibt, leidet er bereits seit sieben Jahren an Gelenkrheumatismus, er habe in jedem Jahre einen Anfall. Das rechte Handgelenk erscheint verdickt, gerötet, seine natürlichen Konturen verstrichen; auf Betasten Schmerzhaftigkeit. Cor ohne Befund; Temperatur 38,2°. Auf Einreibung mit Salicylsalbe liessen die Schmerzen nach, die Rötung und Schwellung blieb noch bestehen. Am folgenden Tage wurde die Salbe durch das Präparat Nr. 688 ersetzt (dreimal 0,4 g). Die Temperatur betrug gegen Abend 36,5°, die Schmerzen sind jedoch wieder ärger geworden, auch hat Patient über heftige Schweissausbrüche zu klagen. Die Schwellung ist noch nicht zurückgegangen. Als auch am dritten Tag die Schmerzen auf 0,5 g dreimal nicht nachliessen und nachts sehr zunahmen, so dass Patient nicht schlafen konnte, wurde das Medikament ausgesetzt und die Salicylsalbe, die angeblich

besser gewirkt hatte, wieder verordnet. Die Schwellung ging am nächsten Tag zurück und auch die Schmerzen liessen nach.

Auch in einem weiteren Falle von Polyarthritis rheumatica konnte eine günstige Wirkung nicht beobachtet werden; bei der Patientin M. H. bestand seit drei Tagen grosse Schmerzhaftigkeit in den Knien, Schultern, linken Ellbogen- und Handgelenk; namentlich letzteres war stark angeschwollen und gerötet. Jede Bewegung in den befallenen Gelenken war wegen der rasenden Schmerzen unmöglich. Temperatur 38,4°. Schon im Frühling dieses Jahres hatte Patientin einen drei Wochen dauernden Anfall von Gelenkrheumatismus gehabt. Am Herzen keine Geräusche hörbar. Die Patientin bekam zuerst dreimal täglich 1,0 g Aspirin, das sie jedoch sehr schlecht vertrug; sie bekam danach Herzklopfen, Erbrechen, Schwindelgefühl, sehr lästige Schweissausbrüche, die sie ausserordentlich schwächten. Die Schmerzen wurden nicht beeinflusst, ebensowenig die Temperatur. Am dritten Krankheitstage wurde das Präparat Nr. 688 verordnet in Gaben von dreimal 0,5 g. Die Schmerzen liessen jedoch in keiner Weise nach, zumal da seit der letzten Nacht auch das rechte Ellbogengelenk ergriffen war. Auch am nächsten Tag trat trotz nochmaliger Verabreichung von dreimal 0,5 g keine Besserung ein. Das Herzklopfen und Schwindelgefühl ebenso wie die übermässige Schweissekretion stellten sich nicht mehr ein. Die Temperatur blieb gänzlich unbeeinflusst.

Als völlig erfolglos erwies sich ferner das Präparat bei dem 40jährigen Patienten A. L., der an dem gleichen Leiden erkrankt war. Hier bestanden Schmerzen im rechten Kniegelenk, das nach Angabe des Patienten geschwollen war; zurzeit bestand jedoch keine Schwellung und Rötung mehr. Dagegen erwies sich das rechte Sprunggelenk als sehr schmerzhaft und etwas angeschwollen. Dosen von dreimal

0,3 g bewirkten keine Besserung; der Patient gibt an, dass ihm Natrium salicyl., das er vorher bekommen hatte, Erleichterung seiner Beschwerden verschafft hätte. Auf die Verabreichung von Aspirin verschwanden dann die Schmerzen.

Im allgemeinen befriedigendere Erfolge konnten bei leichteren Fällen von Muskelrheumatismus bezw. Lumbago festgestellt werden.

So wurde z. B. bei einem 64jährigen Patienten, der seit drei Wochen über Schmerzen im Rücken und in den Schultern sowie in der Gesässgegend klagte, die ohne Zweifel als rheumatische zu deuten waren — Patient hatte auch im vorigen Jahr eine Iritis rheumatica gehabt —, das Präparat mit gutem Erfolg angewendet. Hier traten starke Schweissausbrüche auf, die aber dem Patienten angeblich wohl getan haben; auch bei Witterungswechsel, wo die Schmerzen immer intensiver waren, sei bedeutende Linderung der Beschwerden auf das Medikament hin erfolgt.

Auch bei einem 35jährigen Brauer, der wegen des nämlichen Leidens sich in poliklinische Behandlung begab, konnte nach dem Gebrauch des Medikaments eine auffällige Besserung konstatiert werden.

In einem Falle von Lumbago brachte das Präparat Nr. 688 völlige Schmerzfreiheit. Bei dem Patienten traten nach einer vorausgegangenen Erkältung Schmerzen im Rücken und im rechten Arm auf, der nicht über die Horizontale erhoben werden konnte; der Rumpf wurde infolge der Schmerzen stark seitwärts gebeugt gehalten, so dass fast eine Skoliose vorgetäuscht wurde. Bei dem Versuch, den Oberkörper gerade zu stellen, äussert der Patient bedeutende Schmerzempfindung. Es wurde dreimal täglich 0,4 g verordnet. Die Beschwerden verschwanden — angeblich schon 24 Stunden nach der Einnahme — völlig; Patient war jetzt imstande, den Oberkörper gerade zu halten, auch der Arm war schmerzfrei. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Bei den seit acht Wochen bestehenden rheumatischen Beschwerden der 28jährigen Kellnerin P. M. konnte ebenfalls nach Gaben von dreimal 0,4 g Besserung beobachtet werden, wenn auch keine völlige Schmerzfreiheit zu erzielen war. Bei einer weiteren Patientin, die wegen Muskelrheumatismus behandelt wurde, versagte das Präparat im Gegensatz zu Aspirin vollständig.

Die Wirkung des Präparats bei Arthritis urica konnte bei sechs Patienten studiert werden.

L. E., 40jähriger Buchdrucker mit alter Arthritis urica. Der Patient gibt an, dass er seit etwa 20 Jahren jedes Jahr 3—5 mal Anfälle von Schmerzen in fast allen Gelenken bekomme. Seit Jahren sind schon völlig versteift das rechte Ellbogen- und Handgelenk, beide Kniegelenke und der ganze rechte Fuss. Intakte Beweglichkeit besteht eigentlich nur noch in den Schultern und der linken oberen Extremität. Nach Angabe des Patienten bleibt nach jedem Anfall eine mehr oder weniger lang andauernde Steifigkeit in irgend einem Gelenk zurück. Zurzeit ist das rechte Knie- und Ellbogengelenk stark geschwellt, die Gelenkkapsel des Olekranon ad maximum gefüllt und gespannt; bei der leisesten Berührung besteht ausserordentlich heftige Schmerzempfindung. Infolge der mehrfachen Gelenkversteifungen ist Patient völlig hilflos; wie er selber angibt, hat er schon alle antirheumatischen Behandlungen durchgemacht; den besten Erfolg hätten Heissluftkuren gehabt, doch sei auch hier die Wirkung nur vorübergehend gewesen. Von allen Anfällen im Jahr seien die im August regelmässig die am meisten schmerzhaften. Der letzte Anfall habe vor einer Woche begonnen. Auf Aspirin, das er in dieser Zeit ausschliesslich nahm, habe er starkes Herzklopfen bekommen, so dass er es nicht weiter anwenden konnte, obwohl es sehr schmerzlindernd gewirkt habe. Auch seien danach profuse Schweissausbrücke erfolgt,

die ihn sehr schwächten. Appetit und Stuhl schlecht; Temperatur am 16. VIII. 37,2°, Puls 90. Patient bekam zunächst dreimal täglich 0,3 g, zuerst am 17. VIII. An diesem Tage traten keine stärkeren Schmerzanfälle auf, wenn auch noch leichtere Schmerzen immerhin bestanden. Von seiten des Herzens machten sich keine störenden Erscheinungen geltend. Am 18. VIII. traten wieder Schmerzen auf (Witterungswechsel), jedoch waren dieselben nach Angabe des Patienten, der an diesem Tage dreimal 0,4 g bekam, nicht so heftig wie sonst. Am 19. VIII. im allgemeinen dasselbe Bild (wieder dreimal 0,4); am 20. VIII. haben die Schmerzen bedeutend nachgelassen; Patient fühlt sich relativ wohl; stärkere Schweissausbrüche traten nicht auf. Am 21. VIII. ist Patient gänzlich schmerzfrei. Er gibt selbst an, dass das Medikament ihm sehr „gut getan“ habe, es habe besser gewirkt als alle früheren Mittel, vor allem habe er nachts schlafen können. Der objektive Befund ergibt, dass noch leichte Schwellung im Ellbogengelenk besteht, die Bewegungen aber frei sind. Hier konnte also von einer durchaus günstigen antineuralgischen Wirkung des Präparats gesprochen werden; wenn auch keine vollkommene Schmerzfreiheit erzielt werden konnte, so trat doch wenigstens eine ganz bedeutende Linderung der Beschwerden ein, ohne dass sich, wie es bei dem Aspirin der Fall gewesen war, störende Nebenerscheinungen in Gestalt universeller Schweissausbrüche einstellten. Der Rückgang der Gelenkschwellung war allerdings nur unerheblich. Der Patient selbst rühmt die „beruhigende Wirkung des Mittels“. So sehr man auch geneigt sein mag, die oben geschilderten Verhältnisse als Wirkung des Präparats anzusehen, so möchte ich doch nicht versäumen, darauf hinzuweisen, dass der Gichtanfall, als wir ihn in Behandlung bekamen, doch schon im Abklingen begriffen war; der Patient gab ausserdem an, dass dieser Anfall nicht die Intensität der früheren erreicht habe.

Immerhin dürfte die antineuralgische Wirkung des Medikaments, wie sie sich hier bewährt hat, als eine durchaus befriedigende anzusehen sein.

Auch in dem folgenden Fall von Arthritis urica konnte ein guter Erfolg des Präparats Nr. 688 konstatiert werden. Der 25jährige Schlächter J. E. litt seit zehn Jahren an Gicht, hauptsächlich in den Grosszehengelenken; er bekam früher Aspirin, das aber keinen rechten Erfolg hatte. Am 30. VIII. kam Patient in die Poliklinik und klagte über Schmerzen im ganzen linken Fuss, besonders an der grossen Zehe, im rechten Kniegelenk sowie in der linken Schulter. Der Befund ergab Rötung und Schmerzempfindlichkeit des linken Grosszehengelenks, Rötung und Schwellung des rechten Kniegelenks, welches sich heisser anfühlte als das linke. Die Temperatur betrug (rektal gemessen) 38,3°. Cor ohne Befund. Keine Tophi. Der Patient erhielt zunächst dreimal 0,3 g des Präparats Nr. 688, als darauf keine Besserung eintrat, am folgenden Tage fünfmal 0,3 g. Daraufhin nahmen die Schmerzen ab, namentlich im linken Fuss. Am folgenden Tag bekam er nochmals dreimal 0,3 g mit dem Erfolg, dass die Beschwerden bedeutend geringer wurden; nur in den Zehen bestand noch leichtes Schmerzgefühl. Das Knie, das fünf Tage steif war, konnte wieder frei gebeugt werden. Am 4. IX. war Patient völlig schmerzfrei.

Die Patientin H. H. leidet seit Jahren an Arthritis urica in der rechten Zehe sowie namentlich in beiden Knien, die zeitweilig stark angeschwollen sind. Sie bekam gewöhnlich Aspirin, das sich als sehr wirksam erwies. Auf Dosen von 0,3 g zweimal täglich erfolgte keine Besserung, dagegen schwanden die Schmerzen nach Anwendung von grösseren Tagesgaben, wie z. B. 1,2 g. Ein Rückgang der Gelenkschwellung erfolgte auf das Präparat hin nicht.

F. B., 72jährige Patientin mit hochgradiger Arthritis deformans; die beiden Kniegelenke völlig versteift; die rechte grosse Zehe sowie die rechte Hand bedeutend deformiert und versteift. An dem linken Ohr Tophi. Zurzeit bestehen Schmerzen in beiden Schultern und dem rechten Handgelenk und rechten Knie, das sehr angeschwollen ist. Die Patientin nahm früher Aspirin, das zwar die Erscheinungen erfolgreich bekämpfte, sich aber durch heftiges Herzklopfen und Ohrensausen als nachteilig erwies, so dass es ausgesetzt werden musste. Zu Beginn der Behandlung mit dem Präparat Nr. 688 wurde dreimal 0,4 g gegeben. Schon am nächsten Tag trat eine wesentliche Besserung ein, die allerdings mit ausgiebigen Schweissausbrüchen einherging. Im Verlauf von weiteren drei Tagen hielt das gute Befinden der Patientin an; die Schwellung im Kniegelenk ging merklich zurück. Die bei dem Aspirin beobachteten Nebenwirkungen traten hier nicht auf.

Nicht ganz so befriedigende Resultate wurden mit dem Präparat in zwei anderen Fällen von Arthritis urica erzielt; es trat hier beide Male nur eine geringe Schmerzlinderung ein, während auf Natr. salicyl. und Aspirin die Beschwerden prompt zurückgingen. Die Dosen, in denen hier das Medikament zur Anwendung gelangte, bewegten sich zwischen 1,2 g und 2,0 g pro die.

Bei sechs Patienten mit Neuralgieen — viermal Trigeminus-, einmal Occipital- und einmal Intercostalneuralgie — wurde das neue Mittel ebenfalls angewendet, ohne dass jedoch ein einheitliches Urteil über seine Wirkung gewonnen werden konnte, Erfolg und Misserfolg hielten sich auch hier die Wage.

P. G., 64jähriger Pensionist, leidet seit einem halben Jahr an Schmerzen im Hinterkopf und im Nacken sowie Schwindelgefühl. Beide Nervi occipitales erweisen sich als druckempfindlich. Im Urin kein Albumen. Patient hat früher

Aspirin genommen, das immer Besserung bewirkte. Ordination zweimal 0,5 g von dem Präparat Nr. 688. Am nächsten Tage erklärt der Patient, eine wesentliche Linderung der Schmerzen erfahren zu haben, nur sei der Kopf noch etwas „eingenommen". Als nach einigen Tagen wieder Schmerzen auftraten, nahm er wieder zweimal 0,3 g mit dem Erfolg, dass alsbald die Beschwerden schwanden. Auch diesmal habe er ein dumpfes Gefühl im Kopf gehabt, es sei dies jedoch bei dem Aspirin auch immer der Fall gewesen.

K. F., Patientin mit Intercostalneuralgie. Sie leidet seit einem Jahr an Schmerzen in der linken Rücken- und Brustseite. Sie hat früher einmal eine Pleuritis durchgemacht; im Röntgenbild ist kein diesbezüglicher Schatten zu bemerken. Bei Druck auf den siebenten Brustwirbel treten Schmerzen auf, die nach der linken Brustseite und der Achsel ausstrahlen. Die Patientin gibt an, dass die Schmerzen auch anfallsweise auftreten. Auf dreimal 0,4 g erfolgt eine bedeutende Besserung.

K. K. Die Patientin hat seit einem Jahr heftige Schmerzen in der rechten Schläfengegend, die morgens und abends am stärksten sind. Sie treten anfallsweise auf; dabei tränen die Augen, auch Gesichtshalluzinationen treten auf. Anhaltspunkte für Glaukom oder Iritis sind nicht vorhanden. Die Austrittsstelle des rechten Supraorbitalis ist äusserst druckempfindlich; bei leiser Berührung zuckt die Patientin zusammen, die Augen beginnen zu tränen, es besteht grosse Schmerzhaftigkeit. Hier brachten Gaben von dreimal 0,4 g einen überraschend guten Erfolg. Die Patientin erklärt, dass schon eine halbe Stunde nach Einnahme des Präparates die Schmerzen nachliessen, um bald völlig zu verschwinden. Dabei wurden auch hier keine Nebenwirkungen beobachtet.

In einem weiteren Fall von Trigeminusneuralgie war die Wirkung weniger augenfällig. Die Patientin M. K. litt an

linksseitigen Kopfschmerzen. Diese traten in Anfällen auf, die bis einen halben Tag lang dauerten und sehr oft von Erbrechen begleitet waren. Während früher die Schmerzen nach dem Erbrechen besser wurden, ist dies jetzt nicht mehr der Fall. Die Patientin erkrankte schon zweimal an Ulcus ventriculi. Die Kopfschmerzen kommen gewöhnlich alle 5—6 Wochen mit enormer Heftigkeit; dabei treten ebenfalls kurzdauernde Gesichtshalluzinationen auf, mit Tränen der Augen und Zucken des linken oberen Augenlids. Auf Berührung des letzteren ist ein typischer Anfall auslösbar, der bei ausserordentlich heftiger Schmerzempfindung die genannten Erscheinungen zeigt. Die Patientin bekam dreimal 0,4 g des Medikaments, die Besserung war jedoch nur sehr geringfügig; auf zweimal 1,0 g Aspirin trat deutliche Schmerzlinderung ein; gänzliche Aufhebung des Leidens konnte allerdings hiermit auch nicht erzielt werden.

E. H., 20jährige Patientin, die seit vier Wochen über rechtsseitige Kopfschmerzen klagt. Sie bietet ebenfalls das Bild der ausgesprochenen Trigeminusneuralgie. Das Präparat erwies sich als gänzlich unwirksam. Auf Aspirin verschwanden die Schmerzen angeblich schon nach fünf Minuten.

K. G. Der Patient leidet an ausserordentlich heftigen Schmerzen, die schon bei der geringfügigsten Berührung des Schnurrbarts, der Nase sowie der Oberlippe in der Medianlinie auftreten. Der rechte Nervus supraorbitalis musste wegen der gleichen Beschwerden vor einem Jahr exstirpiert werden. Auch in diesem Falle konnte mit dem Präparat ebenso wie mit anderen Antineuralgicis das Leiden in keiner Weise beeinflusst werden, so dass dem Patienten operative Behandlung empfohlen werden musste.

Ebenfalls unbeeinflusst blieben die Schmerzen bei der Trigeminusneuralgie des Patienten G. G., bei dem gleichfalls jede medikamentöse Behandlung versagte und angeblich nur Elektrizität Erfolg brachte.

Bei Kopfschmerzen nervöser Art sowie bei Migräne konnte viermal ein sehr gutes Resultat, zum Teil schon nach Gaben von zweimal 0,3 g beobachtet werden, einmal blieb allerdings die Wirkung völlig aus. Bei einer Patientin, deren Kopfschmerzen aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine Nephritis zurückgeführt werden mussten, trat nur unwesentliche Besserung ein. Aus der Krankengeschichte dieser 27jährigen Frau sei mitgeteilt, dass sie über Schmerzen in der Lendengegend und im Kreuz sowie über unerträgliche Kopfschmerzen und Schwindelgefühl zu klagen hatte. Zeitweilig sollen auch die Füsse angeschwollen gewesen sein. Gegenwärtig bestehen keine Ödeme. Über die Menge des täglich produzierten Urins weiss die Kranke keine Angaben zu machen. Die Kopfschmerzen treten anfallsweise auf und halten mehrere Stunden an. Das Herz zeigt keinen ausgesprochen pathologischen Befund. Im Urin wurde viel Albumen gefunden, spez. Gewicht 1016; das Sediment liess keine Cylinder, dagegen viel Epithelien erkennen. Am ersten Tag trat auf dreimalige Verabreichung von 0,4 g keine Besserung ein, am zweiten Tag erfolgte auf die gleiche Dosis leichte Linderung der Schmerzen. Vergleichsweise wurde für den folgenden Tag dreimal 1,0 g Aspirin ordiniert, welches angeblich weit besser wirkte.

Ein völliges Versagen der antineuralgischen Wirkung des Präparats Nr. 688 lassen folgende zwei Fälle von Ischias erkennen. Die Patientin F. H. hatte seit einigen Wochen starke, nachts exacerbierende Schmerzen im Gesäss, am rechten Oberschenkel, in der Kniekehle, Wade sowie auch am Fussrücken. Besonders heftig sind sie bei Zugluft oder Abkühlung, so dass die Kranke ohne angewärmte Kissen überhaupt nicht liegen kann. Auch bei Bewegungen starke Schmerzhaftigkeit. Sexuelle Infektion wird negiert. Stuhlgang regelmässig, Urin ohne Befund. Der objektive Befund

ergibt sehr gesteigerte Druckempfindlichkeit in der Gegend des Foramen ischiadicum. in der rechten Kniekehle und am Wadenbeinköpfchen. Das im Knie gestreckte Bein kann nicht emporgehoben werden, Hier wurden zunächst dreimal 0,4 g und, als diese wirkungslos blieben, dreimal 0,5 g verordnet. Es traten aber trotzdem, namentlich nachts, bedeutende Schmerzen auf. Während der 14tägigen Verabreichung des Präparats konnte niemals eine Besserung erzielt werden; Antipyrin und Natrium salicylicum erwiesen sich ebenfalls als unwirksam.

A. B., 40jährige Patientin mit Ischias sin. und beginnender Tabes dorsalis. Sie gibt an, vor einem Vierteljahr gestürzt zu sein; seit dieser Zeit habe sie Schmerzen im Hüftgelenk und der Kniekehle. Sie lag damals drei Tage im Bett. Die Untersuchung ergibt deutliche Ischiasdruckpunkte in der linken Kniekehle und Foramen ischiadicum. Anhaltspunkte für eine Fraktur bestehen nicht; die Bewegung im Hüftgelenk ist nach allen Richtungen frei. Es besteht reflektorische Pupillenstarre, der rechte Patellarreflex ist erloschen. Es ist daher nicht ganz von der Hand zu weisen, dass die genannten Beschwerden doch auf Tabes zurückzuführen sind. Die Patientin erhielt dreimal 0,4 g, gab jedoch schon am nächsten Tag an, dass die Schmerzen noch in gleicher Heftigkeit beständen, dazu hätten sich Kopfschmerzen und Schwindelgefühl eingestellt. Der Urin blieb eiweissfrei.

Überhaupt zeigte sich, dass die lanzinierenden Schmerzen der Tabes dorsalis — wie wir an drei Fällen sahen — in keiner Weise durch das Präparat bekämpft werden konnten. Allerdings handelte es sich immer um Patienten, denen schon längere Zeit wegen dieser Beschwerden Morphium gegeben wurde, und die sich an dieses Medikament schon zu sehr gewöhnt hatten, so dass die Erfolglosigkeit antineuralgischer Mittel begreiflich erscheint.

Eine deutliche Misswirkung, die auch von unangenehmen Nebenerscheinungen begleitet war, liess sich bei dem Krankheitsfall des Patienten J. M. feststellen. Derselbe leidet schon seit Jahren an heftigen Magenschmerzen, die öfters auch Erbrechen verursachen. Die Natur dieses Leidens konnte bisher nicht völlig aufgeklärt werden, wahrscheinlich handelt es sich um eine chronische Gastritis oder aber um eine abdominelle Neurose. Tabes und Carcinom sind mit Sicherheit auszuschliessen. Hier wurde, um die quälenden Magenschmerzen zu bekämpfen, zweimal 0,3 g des Präparats verordnet, die der Patient zu Beginn und im Verlauf der Schmerzanfälle nahm, ohne dass jedoch eine Besserung eintrat. Dagegen verspürte der Kranke nach der Einnahme starkes Hitzegefühl und Herzklopfen sowie grosse Unruhe. Schweissausbrüche und Ohrensausen wurden nicht bemerkt. Da das Medikament keine Besserung brachte, so bat Patient es wegzulassen und durch Extr. Canab. Ind. zu ersetzen, das ihm früher angeblich Erleichterung gebracht habe.

Auch an einem Fall von Myositis konnte die Wirkungslosigkeit des Präparats beobachtet werden. Der Patient erhielt gegen seine Beschwerden, die in Anfällen auftraten, bisher Natrium salicyl., das sich als gutes Antineuralgikum bei ihm bewährt hatte; die Behandlung mit dem Präparat Nr. 688, die sich über mehrere Tage erstreckte, brachte keine Linderung der Schmerzen, so dass Patient bat, ihm das „alte Mittel“ wieder zu verordnen.

In einem weiteren Krankheitsfalle, wo über rheumatische (?) Schmerzen in beiden Waden sowie an der Hinterseite des rechten Oberschenkels geklagt wurde, brachte das Präparat ebenfalls keinen Erfolg, während auf Aspirin die Schmerzen angeblich zurückgingen.

Fassen wir die Resultate, die wir bei der Anwendung des Präparats Nr. 688 erzielt haben, zu einem kurzen Re-

sumee zusammen, und vergleichen wir sie mit denen, die die Pyramidonantipyrese aufzuweisen hat, so ergibt sich aus den vorstehenden Mitteilungen, dass seine fieberwidrige Wirksamkeit doch nicht ganz den Hoffnungen entspricht, zu welchen das Tierexperiment berechtigte. Während wir von einem befriedigend wirkenden Antipyretikum Temperaturabfälle von 1,5°—2° in verhältnismässig kurzer Zeit erwarten dürfen und auch tatsächlich beobachten, betrugen diese bei dem neuen Mittel in der Regel nur wenige Zehntelgrade während eines Zeitraumes von mehreren Stunden. Nur in einem einzigen Fall von Phthisis pulm. konnten wir eine deutlich günstige Wirkung des Präparates beobachten; hier zeigte die Temperatur nach Verabfolgung von dreimal 0,2 g ausgesprochene Tendenz zum Sinken und zwar schon zwei Stunden nach Einnahme des Medikaments; Gaben von 0,1 g brachten hier freilich nur geringe Fieberwirkung und konnten an anderen Tagen wieder das Fieber gar nicht beeinflussen. Auch bei Polyarthritis rheum. wurde einmal durch allerdings hohe Gaben die Temperatur gut bekämpft. Bei drei weiteren Patienten wurden — freilich nur vereinzelte — Fieberabfälle von 1°—2° beobachtet während einer Dauer von 2—4 Stunden. Im allgemeinen jedoch war dieser Erfolg viel zu inkonstant, als dass man ihn wirklich eindeutig als Medikamentwirkung hätte auffassen dürfen. So stieg bei ein und denselben Patienten an gewissen Tagen trotz der gleichen Dosen (dreimal 0,1 bezw. 0,2 g), auf die vorher Fieberabfall erfolgte, die Temperatur an; auch höhere Gaben boten dieselben Erscheinungen. In den übrigen Fällen konnte nicht die geringste antipyretische Wirkung festgestellt werden, ja in einem Falle von Polyarthritis rheumatica stieg das Fieber trotz dreimal 0,5 g sogar auf 40° und darüber, ein Vorkommnis, das bei der gewöhnlichen Salicyltherapie kaum zu beobachten ist. Der Versuch, das Fieber gewissermassen

prophylaktisch zu bekämpfen dadurch, dass das Mittel vor dem Temperaturanstieg gegeben wurde, misslang vollständig. In schärfstem Kontrast zu dieser Misswirkung des Medikaments steht der augenfällige Erfolg, den die Anwendung von Pyramidon regelmässig brachte. Hier trat in allen Fällen bereits nach einer halben Stunde ein Temperaturabfall von mehr als 1° ein, der mehrere Stunden anhielt und den Patienten — mit einer Ausnahme — grosse Erleichterung brachte. Das Pyramidon wurde der besseren Vergleichsmöglichkeit wegen in Dosen von 0,2 g gegeben. Es zeigte sich also, dass auch in der Dosierung das Präparat keinen Vorzug vor der Muttersubstanz aufzuweisen hat. Im allgemeinen zeigten bei dem neuen Mittel verschiedene Dosierungen bezüglich der antipyretischen Wirkung keinen Unterschied, wenn sich auch Gaben von 0,2 g als die zweckmässigsten — weil verhältnismässig unschädlich — erwiesen; aber auch schon geringere Dosen brachten eine Wirkung hervor, wie der erste der mitgeteilten Fälle zeigt. Andererseits jedoch blieben Einzelgaben von 0,3 g und selbst 0,5 g völlig wirkungslos. Als Antineuralgikum wurde das Präparat durchschnittlich in Einzeldosen von 0,4 g verabreicht, doch erwiesen sich in leichteren Fällen auch schon solche von 0,3 g als wirksam.

An einem weit grösseren Material konnte die antineuralgische Wirksamkeit des Präparats Nr. 688 beobachtet werden. Hier trat in der Hälfte aller Fälle ein deutlicher Erfolg auf, wenn auch eine spezifische Wirkung z. B. gegen Polyarthritis niemals zur Beobachtung gelangte. Überhaupt zeigte sich bei dieser Erkrankung nur in zwei Fällen eine Besserung der Schmerzen, viermal blieb jede Wirkung aus, so dass andere Antineuralgika verordnet werden mussten, unter denen sich in erster Linie das Aspirin als brauchbar erwies. Eine Einwirkung auf die akuten Gelenkschwellungen der Polyarthritis rheumatica fand in keinem Falle statt.

Leichtere rheumatische Affektionen wurden durch das Präparat im ganzen günstig beeinflusst; ebenso war bei Arthritis urica der Erfolg in vier Fällen befriedigend, so dass die Kranken selbst sich anerkennend über das Mittel äusserten; bei zwei anderen Patienten versagte es dagegen völlig. Bei Neuralgien konnte viermal eine sehr gute Wirkung konstatiert werden, während in vier anderen Fällen von hochgradiger Trigeminusneuralgie keine Schmerzlinderung erzielt wurde. Bei Migräne, nervösen und urämischen Kopfschmerzen bewährte sich das Präparat als gutes Antineuralgikum. Die schmerzstillende Wirkung trat nach Angabe der Patienten bereits $^1/_2$—2 Stunden nach der Einnahme des Mittels auf. Bei Ischias und Tabes dorsalis wurde keinmal ein Erfolg gesehen.

Die klinische Prüfung des Präparats Nr. 688 hat somit keinerlei Vorzüge vor anderen Antipyreticis und Antineuralgicis erkennen lassen, weder in Bezug auf die Dosierung noch auf die Wirksamkeit. Was letztere anlangt, so konnten wir uns verschiedentlich überzeugen, dass andere Mittel, besonders aber die Muttersubstanz Pyramidon, einen viel gründlicheren und nachhaltigeren Erfolg aufzuweisen hatten. Dass das neue Präparat aber auch nicht ohne weiteres als unschädlich angesehen werden darf, lehren die wiederholt von uns beobachteten unangenehmen Nebenerscheinungen, wie die beiden Fälle von Urticaria, die die Patienten sehr quälte und zur Aussetzung des Mittels Veranlassung gab. Ebenso klagte ein Patient über starkes Herzklopfen und Erregungszustände, die schon bald nach der Einnahme des Medikaments auftraten. Magenbeschwerden und Erbrechen stellten sich ebenfalls öfters ein. Alle diese Nebenerscheinungen, die wir schon bei der verhältnismässig geringen Zahl der zur Beobachtung herangezogenen Fälle wahrnehmen konnten, sind geeignet, die praktische Verwertbarkeit des Präparats Nr. 688 sehr in Frage zu stellen, zumal diesen Nachteilen bei der Mehrzahl

der Patienten keine nennenswerten Erfolge gegenüberstehen. Würden sich die von uns bei der antipyretischen Anwendung gemachten Erfahrungen durch anderweitige klinische Beobachtungen bestätigen, so dürfte das neue Mittel kaum eine Zukunft haben, besonders da wir in dem Pyramidon ein äusserst brauchbares und bisher unübertroffenes Antipyretikum besitzen. Günstiger ist vielleicht die antineuralgische Wirksamkeit des Präparats Nr. 688 zu bewerten, die nach unseren Erfahrungen immerhin befriedigende Resultate zeitigte. Wenn auch diese Erfolge noch nicht dazu berechtigen, dem Medikament eine Vorzugsstellung vor den bisher angewandten Mitteln einzuräumen, so soll doch nicht geleugnet werden, dass es in vielen Fällen als guter Ersatz derselben verordnet werden kann, und von diesem Gesichtspunkt aus dürfte die Einführung des Präparats Nr. 688 in die Praxis wünschenswert erscheinen, zumal — namentlich bei länger andauernden Arthritiden — ein Wechsel in der Medikation von den Patienten häufig sehr angenehm empfunden wird.

Zum Schlusse möchte ich Gelegenheit nehmen, auch an dieser Stelle Herrn Geheimrat v. Bauer für die Übernahme des Referats, Herrn Professor May für die Überlassung von Thema und Patienten, sowie den Assistenzärzten der medizinischen Poliklinik, den Herren DDr. Küttenbach, Grandauer, Ludwig für ihre liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung vorliegender Arbeit meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Verfasser vorliegender Arbeit, Julius Katzmann, mosaischer Konfession, wurde am 26. September 1884 zu Gotha als Sohn des Kaufmanns Maier Katzmann geboren. Seine Schulbildung erhielt er auf dem humanistischen Gymnasium zu Gotha, das er Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Im Sommersemester 1904 begann er sein medizinisches Studium in Würzburg, woselbst er bis zur ärztlichen Vorprüfung im Wintersemester 1906/07 verblieb. Die klinischen Semester verbrachte er, abgesehen von einem einsemestrigen Aufenthalt in Berlin (1907/08), sämtlich in München, woselbst er am 22. Oktober 1909 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

in Würzburg: Boveri, Dürr, v. Frey, Kraus, Rötteken, Schultze, Sobotta, Stöhr, Tafel, Wien;

in Berlin: Bier, Greeff, Lesser, Lewin, Meyer, Olshausen;

in München: v. Angerer, Amann, v. Bauer, v. Bollinger †, Döderlein, Dürk, Eversbusch, Gebele, Grashey, v. Gruber, Haug †, Hofmann, Kerschensteiner, Kraepelin, May, Müller, Neumeyer, Pfaundler, Rückert, Schlösser, v. Tappeiner, Ziegenspeck.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht der Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.